This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 95/17194

A61K 31/57, 31/565

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

29. Juni 1995 (29.06.95)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP94/04274

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. December 1994

(22.12.94)

(30) Prioritätsdaten:

P 43 44 462.8

22. December 1993 (22.12.93)

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: SPONA, Jürgen; Billrothstrasse 78, A-1190 Wien (AT). DÜSTERBERG, Bernd; Spirdingseestrasse 27, D-12307 Berlin (DE). LÜDICKE, Frank; Hopital Cantonal Universitaire, Clinic of Sterility and Gynaecologic Endocrinology, 32bis, boulevard de la Cluse, CH-1211 Geneva 4 (CH). FEICHTINGER, W.; Trauttmansdorffgasse 3a, A-1130 Wien (AT). ELSTEIN, Max; University of Manchester, Dept. of Obstetrics & Gynecology, Nell Lane, West Didsbury, Manchester M20 8LR (GB).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, CZ, HU, JP, KR, LT, LV, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: COMPOSITION FOR A CONTRACEPTIVE COMPRISING AN ESTROGEN AND A GESTAGEN

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNG FÜR DIE EMPFÄNGNISVERHÜTUNG UMFASSEND EIN ESTROGEN UND EIN GESTAGEN

(57) Abstract

The invention concerns the use of a composition comprising an estrogen selected from 2.0-6.0 mg 17β -estradiol and 0.015-0.020 mg ethinyl estradiol and a gestagen selected from 0.05-0.075 mg gestodene, 0.075-0.125 mg levonorgestrel, 0.06-0.15 mg desogestrel, 0.06-0.15 mg 3-ketodesogestrel, 0.1-0.3 mg drospirenone, 0.1-0.2 mg cyproterone acetate, 0.2-0.3 mg norgestimate and >0.35-0.75 mg norethisterone, used to produce a dosage formulation for contraception for a woman of child-bearing age who has not reached premenopause by administering the dosage formulation during 23 or 24 days, beginning on day one of the menstrual cycle, followed by 5 or 4 pill-free or placebo days, over a complete 28-day cycle of administration, wherein the individual dosage formulations contain a constant amount of estrogen/gestagen throughout the 23 or 24 days. The invention also pertains to a combination oral contraceptive based on this composition.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung umfassend ein Estrogen ausgewählt aus 2,0 bis 6,0 mg 17β -Estradiol und 0,015 bis 0,020 mg Ethinylestradiol; und ein Gestagen ausgewählt aus 0,05 bis 0,075 mg Gestoden, 0,075 bis 0,125 mg Levonorgestrel, 0,06 bis 0,15 mg Desogestrel, 0,06 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel, 0,1 bis 0,3 mg Drospirenon, 0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat, 0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und >0,35 bis 0,75 mg Norethisteron zur Herstellung einer Dosierungsform für die Empfängnisverhütung für eine Frau im fertilen Alter, die die Praemenopause noch nicht erreicht hat, durch Verabreichung der Dosierungsform während 23 oder 24 Tagen, beginnend am Tag eins des Menstruationszyklus, gefolgt von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen, während insgesamt 28 Tagen im Verabreichungszyklus, wobei die einzelnen Dosierungsformen über alle 23 oder 24 Tage eine konstante Estrogen/Gestagenmenge enthalten, sowie ein monophasisches Kombinationsprodukt für die orale Kontrazeption auf der Basis dieser Zusammensetzung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

					•
AΤ	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
ΑŪ	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neusceland
ВЈ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumānien
CA	Kanada	. KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US ·	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

WO 95/17194 PCT/EP94/04274

Zusammensetzung für die Empfängnisverhütung umfassend ein Estrogen und ein Gestagen.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die gemeinsame Verwendung von Estrogenen und Gestagenen zur Herstellung eines monophasischen Kombinationspräparates für die orale Kontrazeption und eine entsprechende, dieses monophasische Kombinationspräparat enthaltende Packung.

Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption sind bereits bekannt, beispielsweise Femovan^(R) [DE-PS 2 546 062] oder Marvelon^(R) [DE-OS 2 361 120]. Diese Präparate bestehen aus 21 wirkstoffhaltigen (Estrogen/Gestagen) Dosierungseinheiten und 7 wirkstofffreien Dragées (Blindpillen; Placebos). Die täglich zu verabreichende Dosis ist jeweils gleich hoch (sogenannte Einphasen-Präparate) und bewirkt in der gesamten Einnahmezeit und in der Einnahmepause oder während der Einnahme der Placebos den erwünschten kontrazeptiven Effekt. Eine - in den meisten Präparaten - 7tägige Unterbrechung der Einnahme wirkstoffhaltiger Dosierungseinheiten wurde bis vor kurzem für notwendig gehalten, um eine zuverlässige Entzugsblutung auszulösen und damit eine zufriedenstellende Zykluskontrolle zu erreichen.

Andere Präparate, die mehr als 21, einen estrogenen und gestagenen Wirkstoff enthaltende, Dosierungseinheiten aufweisen und in denen die Einnahmepause teilweise (Ijzerman, Pasquale) oder ganz (Kuhl) durch estrogenhaltige Dosierungseinheiten überbrückt wird. Dabei ist es möglich, daß das ansonsten in oralen Kontrazeptiva enthaltene synthetische Estrogen Ethinylestradiol teilweise oder vollständig durch ein konjugiertes Estrogen, vorzugsweise Estradiol, ersetzt ist.

Niedrig dosierte, triphasische Kombinationspräparate zur hormonalen Kontrazeption, die 21 bis 24 bzw. 24 tägliche Estrogen/Gestagen-Dosierungseinheiten enthalten, gehen bereits aus den EP-As 0491 438 und 0 491 415 hervor. Gemäß der Lehre der EP-A 0 491 438 werden zunächst beginnend mit Tag 1 des Menstruationzyklus die zur Vervollständigung des im allgemeinen 28 tägigen Zyklus vorgesehenen Placebos eingenommen oder es ist zunächst ein pillenfreies Intervall ohne Einnahme jeglicher kontrazeptiver Steroide vorgesehen.

2

Ein Kombinationspräparat zur Sübstitutionstherapie und Kontrazeption für Frauen vor der Menopause (ab etwa dem 40. Lebensjahr) ist aus der EP-A-0 253 607 bekannt. Dieses Kombinationspräparat enthält ein Estrogen aus der Gruppe

17B-Estradiol,

Ethinylestradiol und

Mestranol

sowie ein Gestagen aus der Gruppe

Levonorgestrel,

Gestoden,

Desogestrel,

3-Ketodesogestrel und

Norethindron.

Eine so gewählte Zusammensetzung soll hormonelle Unregelmäßigkeiten in der Übergangsphase der Praemenopause ausgleichen und die durch die hormonelle Umstellung des weiblichen Organismus in dieser Phase bedingten Beschwerden lindern helfen. Gleichzeitig gewährleistet eine derartige Zusammensetzung einer praemenopausalen Frau den in diesem Lebensalter noch nötigen kontrazeptiven Schutz.

Die Entwicklung neuer oraler Kontrazeptiva für Frauen im fertilen Alter vor der Praemenopause war während der letzten zwanzig Jahre vor allem durch die Reduktion der Estrogen- und Gestagendosierungen gekennzeichnet.

Die Verringerung der täglichen Hormondosis wurde mit der Erwartung verbunden, die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren. Inzwischen erhobene epidemiologische Daten bestätigen den erwünschten Trend zur besseren Verträglichkeit niedriger dosierter Präparate bezogen auf kardiovaskuläre Komplikationen [(1.) Thorogood M, Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Overview; Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol 2: 3-16 (1993); (2.) Gerstman B B, Piper J M, Tomita D K, Ferguson W J, Stadel B V, Lundin F E; Oral Contraceptive Estrogen Dose and the Risk of Deep Venous Thromboembolic Disease, Am J E, Vol. 133, No 1, 32-36 (1991); (3.) Lidegaard O, Oral contraception and rist of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study; BMJ Vol 306, 956-63 (1993); (4.) Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D., Oral contraceptives and venous

thromboembolism: findings in a large prospective study; BMJ, Vol 292, (1986); (5.) Mishell D R, Oral Contraception: Past, Present, and Future Perspectives; Int J Fertil, 36 Suppl., 7 - 18 (1991)].

Es wird angenommen, daß vor allem zwischen der Höhe der Estrogendosis und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen ein Zusammenhang besteht. Einer extremen Verringerung der täglichen Estrogendosis steht jedoch der Erhalt der kontrazeptiven Wirksamkeit entgegen. Obwohl die ovulationshemmende Wirkung der niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva vorwiegend durch die gestagene Komponente hervorgerufen wird, leistet auch die estrogene Komponente einen erheblichen Beitrag zur zentralen Hemmwirkung und zur ovariellen Suppression (Ovulationshemmung). Darüber hinaus darf die tägliche Estrogendosis Grenzdosisbereiche nicht unterschreiten, damit eine zufriedenstellende Zykluskontrolle gewährleistet werden kann (Der Frauenarzt; 34, 7: 793(1993)).

Die zur Zeit auf dem Markt befindliche niedrigste in einem oralen Kontrazeptivum enthaltene Estrogendosis beträgt 20 µg Ethinylestradiol, kombiniert mit 150 μ g Desogestrel (Mercilon). Obwohl die Zykluskontrolle dieses Präparates im Vergleich zu Präparaten mit höherer Estrogendosis erwartungsgemäß etwas schlechter ist, weist die hohe Akzeptanzrate von Mercilon auf eine geringe klinische Relevanz dieses Nachteils hin. Ein klinisch bedeutsames Problem stellt jedoch die in mehreren Studien übereinstimmend gemachte Beobachtung einer geringeren ovariellen Suppression des 20 $\mu \mathrm{g}$ Ethinylestradiol enthaltenden Präparates dar. Es kommt offensichtlich unter dieser sehr niedrigen Estrogendosis bei vielen Frauen zur Heranreifung von Follikeln, die mit Ultraschalluntersuchungen bzw. Hormonuntersuchungen nachgewiesen werden konnten [(6.) Lunell NO, Carlström K, Zador G, Ovulation inhibition with a combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 250 µg levonorgestrel; Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 88: 17-21 (1979); (7.) Mall-Haefeli M, Werner-Zodrow I, Huber P R, Klinische Erfahrungen mit Mercilon und Marvelon unter besonderer Berücksichtigung der Ovar-Funktion; Geburtsh. und Frauenheilk, 51, 35-38, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1991); (8.) Strobel E, Behandlung mit oralen Kontrazeptiva; Fortschr. Med. 110 Jg. Nr. 20 (1992); (9.) Letter to Editor, Contraception 45: 519-521 (1992); (10.) Teichmann AT, Brill K, Can Dose Reduction of Ethinylestradiol in OCs jeopardize Ovarian Suppression and Cycle Control? Abstract Book, VIIIth World Congress on Human Reproduction, Bali, Indonesia (1993)].

Die durchgeführten Hormonbestimmungen zeigten, daß es sich um funktionelle Granulosazellen handelt, die 17B-Estradiol sezernieren. Jeder

Einnahmefehler bei Frauen mit deutlicher ovarieller Aktivität, also mit Follikelanreifungen, kann zu einem schnellen Anstieg der Gonadotropin-Produktion führen. Die Voraussetzungen für eine Ovulation wären somit vorhanden. Man schätzt, daß etwa ein Drittel der Frauen orale Kontrazeptiva innerhalb eines Anwendungsjahres unregelmäßig einnimmt (Gynpress, 1. Jahrgang, Nr. 3, 1990). Das Risiko einer Schwangerschaft ist deshalb insbesondere bei Einnahmefehlern unter den 20 µg Ethinylestradiol-Präparaten hoch.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist ein verbessertes monophasisches Kombinationspräparat für eine fertile Frau, die sich noch nicht in der Praemenopause befindet, enthaltend in jeder einzelnen Dosierungseinheit ein Estrogen und Gestagen, mit möglichst niedrigem Estrogengehalt in jeder einzelnen Dosierungseinheit, aber auch mit einem niedrigen Gesamthormongehalt pro Verabreichungszyklus.

Es wurde nun gefunden, daß eine ausgeprägte ovarielle Suppression ohne häufige Follikelanreifungen bei niedriger täglicher Estrogendosierung, niedriger Gesamtestrogen- sowie niedriger Gesamthormonmenge pro Verabreichungszyklus erreicht werden kann durch die Verwendung einer Zusammensetzung umfassend ein Estrogen ausgewählt aus

2,0 bis 6,0 mg 17β-Estradiol und 0.015 bis 0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

0,05 bis 0,075 mg Gestoden.
0,075 bis 0,125 mg Levonorgestrel.
0,06 bis 0,15 mg Desogestrel.
0,06 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel.
0,1 bis 0,3 mg Drospirenon.
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat.
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und
>0,35 bis 0,75 mg Norethisteron

zur Herstellung einer Dosierungsform für die Empfängnisverhütung für eine Frau im fertilen Alter, die die Praemenopause noch nicht erreicht hat, durch Verabreichung der Dosierungsform während 23 oder 24 Tagen, beginnend am Tag eins des Menstruationszyklus (erster Tag der Menstruationsblutung), gefolgt von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen, während insgesamt 28 Tagen im Verabreichungszyklus.

Die einzelnen Dosierungsformen sollen dabei über alle 23 oder 24 Tage eine konstante Estrogen/Gestagenmenge enthalten.

Die Begriffe "Praemenopause" und "Menopause" werden im Rahmen vorliegender Erfindung im Sinne der konventionellen Definition gebraucht, siehe etwa "The Controversial Climacteric"; P.A. van Keep et al., Ed., MTP Press (1981), z.B. S. 9.

Die tägliche Hormondosis wird dabei auf sehr niedrigen Niveau gehalten, während die übliche 21 tägige Einnahme um zwei oder drei Tage verlängert ist. Die verbleibenden 5 oder 4 Tage eines Zyklus werden vorzugsweise durch Placebos überbrückt, um Einnahmefehler zu vermeiden, oder durch 5 oder 4 einnahmefreie Tage.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft diese die Verwendung einer Zusammensetzung umfassend ein Estrogen ausgewählt aus

>2.0 bis 6.0 mg 17β -Estradiol und 0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

>0,06 bis 0,075 mg Gestoden,
>0,100 bis 0,125 mg Levonorgestrel,
>0,10 bis 0,15 mg Desogestrel,
>0,10 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,
0,25 bis 0,30 mg Drospirenon,
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und
0,50 bis 0,75 mg Norethisteron

zur Herstellung einer Dosierungsform für die Empfängnisverhütung wie vorstehend beschrieben.

WO 95/17194 PCT/EP94/04274

6

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein monophasisches Kombinationsprodukt für die orale Kontrazeption, welches (a) 23 oder 24 Dosierungseinheiten, jeweils enthaltend ein Estrogen ausgewählt aus

>2,0 bis 6,0 mg 17β -Estradiol und 0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

>0,06 bis 0,075 mg Gestoden,

>0,100 bis 0,125 mg Levonorgestrel,

>0.10 bis 0.15 mg Desogestrel,

>0,10 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,

0,25 bis 0,30 mg Drospirenon,

0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,

0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und

0,50 bis 0,75 mg Norethisteron

und

(b) 5 oder 4 Blindpillen oder andere Indikationen, um anzuzeigen, daß die tägliche Verabreichung der 23 oder 24 Dosierungseinheiten von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen gefolgt sein sollen, umfaßt.

Weitere erfindungsgemäße Ausführungsformen ergeben sich aus den Merkmalen der Unteransprüche.

Ein gemäß der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugtes Kombinationspräparat umfaßt 23 Dosierungseinheiten.

Insbesondere bevorzugt ist ein 23 Dosierungseinheiten aufweisendes monophasisches Kombinationspräparat, enthaltend 20µg Ethinylestradiol und 75 µg Gestoden in jeder Dosierungseinheit und 5 Blindpillen oder andere Indikationen, um anzuzeigen, daß keine Dosierungseinheit oder eine Blindpille während der letzten 5 Tage des Menstruationszyklus verabreicht wird.

7

Die nachfolgend kurz beschriebene klinische Studie wurde mit Ethinylestradiol als Estrogen und Gestoden als Vertreter der Substanzklasse der erfindungsgemäß möglichen Gestagene durchgeführt.

Die 23tägige Gabe von 20 μ g Ethinylestradiol in Kombination mit 75 μ g Gestoden führt im Vergleich zur 21tägigen Gabe zu einer stärkeren ovariellen Suppression. In einer doppelblinden, randomisierten Studie an gesunden Frauen mit normaler Ovarfunktion erhielten Gruppen von je 30 Probandinnen das Kombinationspräparat entweder einmal täglich über 21 oder 23 Tage sowie an 7 bzw. 5 Tagen Placebos (um den Doppelblind-Charakter der Studie zu gewährleisten).

Die Behandlung begann nach einem ovulatorischen, unbehandelten Vorzyklus am 1. Tag der Menstruationsblutung des darauffolgenden Zyklus und erstreckte sich insgesamt über drei Behandlungszyklen. Mit einem unbehandelten follow-up-Zyklus wurde die Studie abgeschlossen.

Die ovarielle Suppression wurde anhand der Höhe der endogenen 17B-Estradiolspiegel und der Größe follikularer Strukturen gemessen. Die Ergebnisse zeigen, daß die 17B-Estradiolspiegel unter 23tägiger Einnahme des Prüfpräparates signifikant niedriger (p < 0.05) waren im Vergleich zur 21tägigen Verabreichung (Abb. 1).

In Übereinstimmung mit diesem Befund war auch die Anzahl der Frauen mit Follikelanreifungen deutlich höher bei 21-maliger Gabe gegenüber der 23-maligen Applikation (Abb. 2).

Das lediglich um zwei Toge verlängerte Einnahmeintervall bewirkt überraschenderweise bei gleichbleibend niedriger Tagesdosis eine signifikant stärkere ovarielle Suppression. Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat erreicht somit die bisher für Präparate mit einem täglichen Gehalt von 30 μ g Ethinylestradiol bekännte Wirksamkeit, obwohl die tägliche Ethinylestradioldosis um 33 % niedriger und auch die Gesamtdosis pro Zyklus um 27 % geringer ist.

Die Vorteile eines über 23 Tage zu verabreichenden Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption gegenüber den üblichen 21 Tage-Präparaten mit weniger als 30 μ g Ethinylestradiol lassen sich wie folgt charakterisieren:

 Eine signifikant geringere Häufigkeit von Follikelentwicklungen bei der Anwenderin (max. 13% bei Frauen, die das 23 Tage-Präparat gegenüber

- max. 40% bei denen, die das 21 Tage-Präparat erhielten). Dies bedeutet eine größere kontrazeptive Zuverlässigkeit des 23 Tage-Präparates, insbesondere bei vorhergegangenen Einnahmefehlern. Die Gefahr von "Durchbruchsovulationen" ist geringer.
- 2. Das Auftreten von großen Follikeln von mehr als 30 mm Durchmesser ist äußerst selten. Die Entwicklung von ovariellen Zysten ist unter dem 23 Tage-Präparat im Vergleich zum 21 Tage-Präparat unwahrscheinlich.
- 3. Dié Rekrutierung von dominanten Follikeln wird in der verkürzten einnahmefreien Pause unterdrückt.
- 4. Die endogenen 17B-Estradiolspiegel werden beim überwiegenden Teil der Anwenderinnen des 23 Tage-Präparates gut kontrollierbar supprimiert. Klinische Symptome wie Brustspannungen, das prämenstruelle Syndrom und Blutungsstörungen, die auf erhöhte und stark fluktuierende Estrogenspiegel zurückzuführen sind, werden unter dem 23 Tage-Präparat mit deutlich geringerer Häufigkeit beobachtet.

Zusammengefaßt kann eine um zwei (oder drei) Tage verlängerte Einnahme von in jeder täglichen Dosierungseinheit 20 μ g Ethinylestradiol enthaltenden Präparaten die genannten Vorteile erbringen, ohne daß die Tages-Dosis auf das bisher weitgehend verwendete Niveau von 30 μ g Ethinylestradiol angehoben werden muß.

Vorstehend genannte Vorteile, insbesondere eine bessere Unterdrückung der Follikelanreifung, lassen sich gemäß vorliegender Erfindung mit einem monophasischen Kombinationspräparat erreichen. Gegenüber einem mehrphasischen Präparat zeichnet sich ein monophasisches Präparat durch verschiedene Vorteile aus:

- 1. leichtere Herstellbarkeit
- 2. keine Pillenvertauschung aufgrund Nichtbeachtung der Einnahmereihenfolge
- 3. Menstruationsverschiebungen sind einfacher zu erreichen
- 4. die Einnahmehinweise sind für die Anwenderin leichter verständlich
- 5. die Packung bzw. der die Dosierungseinheiten enthaltende Blister braucht nicht mit einem Label zur Beachtung der Einnahmereihenfolge versehen zu sein.

Die Formulierung eines Estrogens und Gestagens für die erfindungsgemäße Verwendung oder für ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat erfolgt vollkommen analog wie es bereits für herkömmmliche orale Kontrazeptiva mit 21tägiger Einnahmedauer der Wirkstoffe wie beispielsweise Femovan^(R) (Ethinylestradiol/Gestoden) oder Microgynon^(R) (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) bekannt ist.

Eine ein erfindungsgemäßes Kombinationbspräparat enthaltende Packung ist ebenfalls analog wie Packungen für bereits bekannte, am Markt befindliche orale Kontrazeptiva aufgebaut mit der Abweichung, daß anstelle der üblichen 21, die aktiven Bestandteile enthaltenden, Dosierungseinheiten, nunmehr 23 oder 24 derartige Dosierungseinheiten und 5

oder 4 Blindpillen vorhanden sind oder aber andere geeignete Hinweise enthalten, daß 5 oder 4 Tage bis zur Fortsetzung der Einnahme wirkstoffhaltiger Dosierungseinheiten zu überbrücken sind.

Im übrigen wird auf die in der EP-A 0 253 607 gemachten Angaben verwiesen, insbesondere auch auf die Angaben dort zur Bestimmung equivalenter Mengen von Ethinylestradiol und 17β-Estradiol einerseits und verschiedener Gestagene wie Levonorgestrel, Desogestrel, 3-Ketodesogestrel und Gestoden andererseits.

Für weitere Einzelheiten zur Bestimmung von Dosisequivalenten verschiedener gestagener Wirkstoffe wird verwiesen auf "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 - 318 (1977) sowie auf "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in "Gynäkologe" 25: 231 - 240 (1992).

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend ein Estrogen ausgewählt aus

2,0 bis 6,0 mg 17β -Estradiol und 0,015 bis 0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

0.05 bis 0.075 mg Gestoden,
0.075 bis 0.125 mg Levonorgestrel,
0.06 bis 0.15 mg Desogestrel,
0.06 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel,
0.1 bis 0.3 mg Drospirenon,
0.1 bis 0.2 mg Cyproteronacetat,
0.2 bis 0.3 mg Norgestimat und
>0.35 bis 0.75 mg Norethisteron

zur Herstellung einer Dosierungsform für die Empfängnisverhütung für eine Frau im fertilen Alter, die die Praemenopause noch nicht erreicht hat, durch Verabreichung der Dosierungsform während 23 oder 24 Tagen, beginnend am Tag eins des Menstruationszyklus, gefolgt von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen, während insgesamt 28 Tagen im Verabreichungszyklus.

- 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Estrogen Ethinylestradiol ist.
- 3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Estrogen 17β-Estradiol ist.
- 4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das Gestagen Gestoden ist.

- 5. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das Gestagen Levonorgestrel ist.
- 6. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das Gestagen Cyproteronacetat oder Drospirenon ist.
- 7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Dosierungsform ein Estrogen ausgewählt aus

>2,0 bis 6,0 mg 17 β -Estradiol und 0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

>0,06 bis 0,075 mg Gestoden,
>0,100 bis 0,125 mg Levonorgestrel,
>0,10 bis 0,15 mg Desogestrel,
>0,10 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,
0,25 bis 0,30 mg Drospirenon,
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und
0,50 bis 0,75 mg Norethisteron

umfaßt.

- 8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Estrogen in einer Dosis von 20 μ g Ethinylestradiol oder einer equivalenten Dosis von 17 β -Estradiol und das Gestagen in einer Dosis von 75 μ g Gestoden oder einer equivalenten Dosis von Levonorgestrel, Cyproteronacetat oder Drospirenon vorliegt.
- 9. Monophasisches Kombinationsprodukt für die orale Kontrazeption, welches (a) 23 oder 24 Dosierungseinheiten, jeweils enthaltend ein Estrogen ausgewählt aus

>2,0 bis 6,0 mg 17 β -Estradiol und 0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

>0.06 bis 0.075 mg Gestoden,
>0.100 bis 0.125 mg Levonorgestrel,
>0.10 bis 0.15 mg Desogestrel,
>0.10 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel,
0.25 bis 0.30 mg Drospirenon,
0.1 bis 0.2 mg Cyproteronacetat,
0.2 bis 0.3 mg Norgestimat und
0.50 bis 0.75 mg Norethisteron

und

- (b) 5 oder 4 Blindpillen oder andere Indikationen, um anzuzeigen, daß die tägliche Verabreichung der 23 oder 24 Dosierungseinheiten von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen gefolgt sein sollen, umfaßt.
- 10. Monophasisches Kombinationspräparat für die orale Kontrazeption nach Anspruch 9, wobei das Estrogen Ethinylestradiol ist.
- 11. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9 oder 10, wobei das Gestagen Gestoden ist.
- 12. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9 oder 10, wobei das Gestagen Levonorgestrel ist.
- 13. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9 oder 10, wobei das Gestagen Cyproteronacetat oder Drospirenon ist.
- 14. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9, wobei das Estrogen in einer Dosis von 20 μ g Ethinylestradiol oder einer equivalenten Dosis von 17 β -Estradiol und das Gestagen in einer Dosis von 75 μ g Gestoden

WO 95/17194 PCT/EP94/04274

oder einer equivalenten Dosis von Levonorgestrel, Cyproteronacetat oder Drospirenon vorliegt.

- 15. Monophasisches Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 9 bis 13, welches 23 Dosierungseinheiten und 5 Blindpillen oder andere Indikationen, um anzuzeigen, daß keine Dosierungseinheit oder eine Blindpille während der letzten 5 Tage des Menstruationszyklus verabreicht wird, umfaßt.
- 16. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9, welches 23 Dosierungseinheiten, jeweils enthaltend $20\mu g$ Ethinylestradiol und $75\,\mu g$ Gestoden und 5 Blindpillen oder andere Indikationen, um anzuzeigen, daß keine Dosierungseinheit oder eine Blindpille während der letzten 5 Tage des Menstruationszyklus verabreicht wird, umfaßt.

Abb. 1: Fläche unter dem 170-Estradlolsplegel bei Gruppen von 30 Frauen, die mit einem oralen Kontrazeptivum (75 µg Gestoden + 20 µg Ethinytestradiol) in 21- bzw. 23tägigen Applikationsintervall über drei Zyklen behandelt werden.

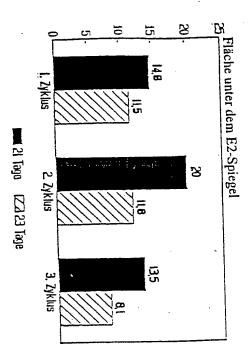
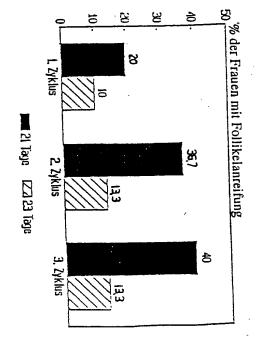


Abb. 2: Anzahl der Frauen in %, die unter 21- bzw. 23lägiger Behandlung mit einem oralen Kontrazeptivum (75 µg Gestoden + 20 µg Elhinylestradiol) Follikelentwicklungen (> 13 mm Durchmesser) zeigten.



ERSATZBLATT (REGEL 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. nal Application No
PCT/EP 94/04274

IPC 6	ification of subject matter A61K31/57 A61K31/565		
According t	o International Patent Classification (IPC) or to both national cla	essification and IPC	
	SEARCHED	and the contract of the contra	
Minimum d IPC 6	locumentation searched (classification system followed by classifi $A61K$	cation symbols)	,
Documental	tion searched other than minimum documentation to the extent th	at such documents are included in the fields s	earched
	lata base consulted during the international search (name of data	base and, where practical, search terms used)	
Category *			
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
X	CONTRACEPTION, 43 (1). 1991. 23-33., MELIS G B ET AL 'A COMPARATIVE STUDY ON THE EFFECTS OF A MONOPHASIC PILL CONTAINING DESOGESTREL PLUS 20 MUG ETHYNYLESTRADIOL A TRIPHASIC COMBINATION CONTAINING LEVONORGESTREL AND A MONOPHASIC COMBINATION CONTAINING GESTODENE ON COAGULATORY FACTORS' see abstract		1,2,7-10
		-/	
·			
	-		
		·	
		,	
X Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed	in annex.
'A' docume consider filing of the which citation other r	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	"T' later document published after the into or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the invention." X' document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the document of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvious in the art. &' document member of the same patent. Date of mailing of the international see	th the application but learly underlying the claimed invention be considered to learner is taken alone claimed invention learner invention learner invention learner such docu- learner approximation learner such docu- lear
2	7 April 1995	1 2. 05. S5	
Name and n	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Leherte, C	-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten .nal Application No PCT/EP 94/04274

C.(Continua	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	1/EP 94/U42/4
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GENAZZANI, A. R., F. PETRAGLIA AND A. VOLPE (ED.). PROGRESS IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS; SECOND EUROPEAN WINTER CONFERENCE IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, MADONNA DI CAMPIGLIO, ITALY, MARCH 1989. XXVI+944P. PARTHENON PUBLISHING GROUP: CARNFORTH, ENGLAN, BILOTTA P ET AL 'MULTICENTER CLINICAL TRIAL ON THE NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING 20 MUG ETHYNYLESTRADIOL' see page 748, paragraph 1	1,2,7-10
	·	
		·
	·	
		<u> </u>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. ales Aktenzeichen
PCT/EP 94/04274

A. KLASSI	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 6	A61K31/57 A61K31/565		,
		·	
	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen KIRCHIERTE GEBIETE	assifikation und der IPK	
	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo	ole)	
IPK 6	A61K		·
Recherchiert	te aber nicht zum Mindestprüßtolf gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
33775	Date to the state of the state	and de Deterbook and end vermendete	Suchbaggi (fa)
wanreno de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	ame der Datenbank und evu. Verwendete .	suchbegine)
C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Х	CONTRACEPTION, 43 (1). 1991. 23-3 MELIS G B ET AL 'A COMPARATIVE S		1,2,7-10
]	THE EFFECTS OF A MONOPHASIC PILL		
	CONTAINING DESOGESTREL PLUS 20 MU ETHYNYLESTRADIOL A TRIPHASIC COMB		
	CONTAINING LEVONORGESTREL AND A M	ONOPHASIC	·
	COMBINATION CONTAINING GESTODENE COAGULATORY FACTORS'	ON	
	siehe Zusammenfassung		
		,	,
		/	·
1		,	
		•	
			-
X Wei	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	Siehe Anhang Patentfamilie	
	t Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : fentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach der oder dem Prioritätsdatum veröffentlich	nt worden ist und mit der
aber r	ucht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	Anmeldung nicht kollidiert, sondern n Ersindung zugrundeliegenden Prinzips	
Anme	eldedatum veröffentlicht worden ist entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bede kann allein aufgrund dieser Veröffentl	utung; die beanspruchte Erfindung
schein	nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden	erfinderischer Tätigkeit beruhend betra	achtet werden
sol! or	der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt)	kann nicht als auf erfinderischer Tätig	keit beruhend betrachtet It einer oder mehreren anderen
P' Veröff	fentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Jenutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht fentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verhindung für einen Fachmanr & Veröffentlichung, die Mitglied derselb	n Verbindung gebracht wird und naheliegend ist
<u> </u>	Abschlusses der internations:en Recherche	Absendedatum des internationalen Re	cherchenberichts
2	27.April 1995	1 2.05. 95	
Name und	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevolimächtigter Bediensteter	,
	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,		
	Fax: (+31-70) 340-3016	Leherte, C	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern sales Aktenzeichen
PCT/EP 94/04274

	•	PCT/EP 9	4/042/4
C.(Fortsetzt	ng) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategone*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	enden Teile	Betr. Anspruch Nr.
х	GENAZZANI, A. R., F. PETRAGLIA AND A. VOLPE (ED.). PROGRESS IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS; SECOND EUROPEAN WINTER CONFERENCE IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, MADONNA DI CAMPIGLIO, ITALY, MARCH 1989. XXVI+944P. PARTHENON PUBLISHING GROUP: CARNFORTH, ENGLAN, BILOTTA P ET AL 'MULTICENTER CLINICAL TRIAL ON THE NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING 20 MUG ETHYNYLESTRADIOL' siehe Seite 748, Absatz 1	1,2,7-10	
	·		
÷	·		
		•	
		•	
-			